



Suplementasi Vitamin E dan Profil Lipid Penderita Dislipidemia: Studi pada Pegawai Rumah Sakit Profesor Dokter Margono Soekarjo Purwokerto

Diah Krisnansari *, Martha Irene Kartasurya **, M. Zen Rahfiludin **

ABSTRACT

Vitamin E supplementation and lipid profile in patients with dislipidemia

Background: The prevalence of dislipidemia in Indonesia increase lately. Vitamin E has important role in cholesterol metabolism and protecting low density lipoprotein cholesterol against oxidation. This study was to investigate the effect of vitamin E supplementation on lipid profile.

Method: The study was a randomised controlled clinical trial. Subjects were the employees of Professor Doctor Margono Soekarjo hospital aged 30-50 years who suffered from dislipidemic. The supplementation groups received 400 IU vitamin E and the control group received placebo once a day for 30 days. Lipid profile was examined using vitros system chemistry analyser 250 dan 350. Nutritional intake were gathered using food recall method and processed with nutrisurvey. Analyses were conducted using T-test, Mann Whitney, Wilcoxon and Chi square tests.

Result: There were no differences in total ($p=0.910$), LDL ($p=0.457$) and HDL cholesterol levels ($p=0.809$) as well as trigliseride level ($p=0.687$) between the two groups before supplementation. There were differences in total ($p=0.004$) and LDL ($p=0.002$), there were no differences in HDL cholesterol level ($p=0.332$) and trigliseride level ($p=0.940$) between the two groups after supplementation. There were differences on the changes in total cholesterol ($p=0.001$) and LDL cholesterol ($p=0.000$) and no differences on the changes in HDL cholesterol level ($p=0.197$) as well as trigliserida level ($p=0.438$). There was no difference in nutritional intake between the two groups.

Conclusion: That supplementation of vitamin E 400 IU once daily for 30 days improve lipid profile.

Keywords: Dislipidemia, vitamin E, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, trigliseride

ABSTRAK

Latar belakang: Angka kejadian dislipidemia di Indonesia semakin meningkat. Vitamin E merupakan antioksidan penting dalam metabolisme kolesterol, melindungi kolesterol LDL terhadap oksidasi dan meningkatkan kolesterol HDL. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh suplementasi vitamin E terhadap profil lipid penderita dislipidemia.

Metode: Desain studi adalah acak buta ganda terkontrol dengan subyek 42 orang karyawan RS Profesor Dokter Margono Soekarjo penderita dislipidemia yang berusia 30-50 tahun, dibagi menjadi dua kelompok yaitu 22 orang memperoleh vitamin E 400 IU dan 20 orang memperoleh placebo sekali sehari selama 30 hari. Karakteristik subyek diperoleh melalui wawancara, berat badan dan tinggi badan diperoleh melalui pengukuran. Profil lipid diukur sebelum dan sesudah suplementasi dengan vitros system chemistry analyser 250 dan 350. Asupan gizi diperoleh melalui food recall dan dianalisis dengan program nutrisurvey. Data dianalisis dengan uji T, Mann Whitney, Wilcoxon dan Chi square.

Hasil: Tidak ada perbedaan kolesterol total ($p=0,910$), kolesterol LDL ($p=0,457$), kolesterol HDL ($p=0,809$) dan trigliserida ($p=0,687$) antara kedua kelompok sebelum suplementasi. Ada perbedaan kolesterol total ($p=0,004$) dan kolesterol LDL ($p=0,002$), tidak ada perbedaan kolesterol HDL ($p=0,332$) dan trigliserida ($p=0,940$) antara kedua kelompok sesudah suplementasi. Ada perbedaan perubahan kolesterol total ($p=0,001$) dan kolesterol LDL ($p=0,000$), tidak ada perbedaan perubahan kolesterol HDL ($p=0,197$) dan trigliserida ($p=0,438$) antara kedua kelompok. Tidak ada perbedaan asupan gizi antara kedua kelompok.

Simpulan: Suplementasi vitamin E 400 IU sekali sehari 30 hari dapat memperbaiki kolesterol total dan kolesterol LDL penderita.

* Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan Universitas Jenderal Soedirman, Jl. Dr. Gumbreg No. 1, Purwokerto

** Program Studi Magister Gizi Masyarakat Universitas Diponegoro Semarang, Jl. Hayam Wuruk 5 Semarang

PENDAHULUAN

Data epidemiologi menunjukkan dengan jelas bahwa sebagian populasi masyarakat Indonesia terdapat fenomena peningkatan kadar lipid, yang dikaitkan dengan mortalitas.¹ Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total (kol-Total), kolesterol *low density lipoprotein* (kol-LDL), trigliserida (TG) serta penurunan kadar kolesterol *high density lipoprotein* (kol-HDL).² Hasil studi populasi masyarakat usia 38-75 tahun di Kelurahan Kayu Putih Jakarta Timur (1993) menunjukkan rerata kadar kolesterol total 173 mg/dl, kolesterol LDL 106 mg/dl, kolesterol HDL 46 mg/dl dan trigliserida 108 mg/dl.³ Sedangkan studi populasi di Depok (2001) mendapatkan rerata yang lebih tinggi yaitu kolesterol total 218 mg/dl, kolesterol LDL 133 mg/dl, kolesterol HDL 54 mg/dl dan trigliserida 137 mg/dl.²

Penelitian Lukman, 2001 menemukan prevalensi hiperkolesterolemia 39,6%, hiperkolesterolemia LDL 67,7% dan prevalensi dislipidemia pada populasi pilot penerbangan di Jakarta sebesar 71,9%.⁴ Terjadinya peningkatan kadar kolesterol berperan dalam produksi radikal bebas yang dipercepat oleh reaksi stres oksidatif. Reaksi stres oksidatif menyebabkan kerusakan makromolekul biologi meliputi oksidasi *low density lipoprotein* (*oxidized*-LDL), disfungsi endotelial dan peningkatan respon inflamasi. Pada tingkat seluler, jejas yang disebabkan spesies oksigen reaktif pada reaksi stres oksidatif terjadi melalui oksidasi makromolekul, termasuk peroksidasi lemak dan pemutusan untai asam amino. Pada dislipidemia terjadi reaksi peroksidasi pada membran lipid disebabkan radikal bebas hasil reaksi stres oksidatif. Dislipidemia merupakan faktor risiko stroke dan penyakit jantung koroner. Penyakit jantung dan pembuluh darah merupakan masalah kesehatan masyarakat terbesar di Amerika Serikat maupun di beberapa negara berkembang, dan ditengarai sebagai penyebab kematian utama.⁵ Pertahanan sel terhadap toksisitas oksigen untuk mengeluarkan spesies oksigen reaktif atau menyingkirkan superoksida dan hidrogen peroksida adalah dengan antioksidan.⁶ Onset dan progresi lesi sel lemak dapat diperlambat dengan suplementasi efektif sistem antioksidan.⁷ Salah satu antioksidan non enzim adalah vitamin E.

Penelitian dilakukan pada pegawai Rumah Sakit Profesor Dokter Margono Soekarjo Purwokerto berkaitan dengan insiden dan prevalensi dislipidemia. Melalui studi ini diharapkan diketahui pengaruh vitamin E terhadap profil lipid penderita dislipidemia dengan faktor risiko minimal.

METODE

Penelitian ini merupakan *randomized controlled clinical trial* dengan variabel independen adalah suplementasi vitamin E, variabel dependen adalah profil lipid dan variabel perancu adalah asupan makanan yang mengandung vitamin E, dan hormon estrogen. Populasi penelitian adalah pegawai Rumah Sakit Profesor Dokter Margono Soekarjo Purwokerto penderita dislipidemia dengan faktor risiko minimal (kolesterol total >200 mg/dl, kolesterol LDL <130 mg/dl, trigliserida >150 mg/dl) (Askadar). Sampel/subyek penelitian: kriteria inklusi; bersedia menjadi subyek penelitian dengan menandatangani *informed consent*, laki-laki maupun perempuan usia 30-50 tahun dengan dislipidemia faktor risiko minimal (kolesterol total >200 mg/dl, kolesterol LDL <130 mg/dl, trigliserida >150 mg/dl), tidak menderita penyakit metabolik lain seperti diabetes mellitus, gagal ginjal kronik, hipotiroidisme dan jantung koroner dari pemeriksaan dokter spesialis penyakit dalam, bertempat tinggal di Purwokerto, tidak sedang mengkonsumsi obat-obatan penurun lipid darah, obat hipertensi dan minum alkohol. Kriteria eksklusi sampel; mengkonsumsi antioksidan lain yang mempengaruhi lipid darah, pindah alamat yang tidak memungkinkan ikut dalam penelitian, kepatuhan <80% (<24 kali konsumsi suplemen) dan wanita menopause. Alur dalam penelitian ini dibagi menjadi dua tahap, yaitu tahap persiapan subyek dan pelaksanaan penelitian.

Subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dikelompokkan menjadi dua kelompok secara acak yaitu kelompok I adalah kelompok perlakuan dan kelompok II adalah kelompok kontrol. Kedua kelompok mendapatkan *nutritional education* berupa pengaturan atau modifikasi diet dan gaya hidup. *Nutritional education* yang dipakai adalah berdasarkan standar pelayanan Poli Gizi RSMS dengan menggunakan leaflet. Kelompok I mendapat suplementasi vitamin E 400 IU dan kelompok II mendapat placebo sekali sehari selama 30 hari. Pencatatan kepatuhan konsumsi dilakukan tiap hari oleh subyek setelah meminum suplemen dan pembagian suplemen dilakukan pada saat *screening* awal oleh pengawas nama dan kode suplemen subyek disimpan oleh pengawas dan baru diberikan kepada peneliti setelah analisis data berakhir.

Data karakteristik subyek (umur, jenis kelamin dan asupan zat gizi) dikumpulkan melalui wawancara, berat badan dan tinggi badan diperoleh melalui pengukuran. Data asupan gizi dikumpulkan menggunakan metode *food recall* 24 jam selama dua hari tidak berturut-turut yaitu Selasa dan Kamis minggu II dan minggu IV dan kemudian dihitung dengan program *nutri survey*. Kadar kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL dan trigliserida diperiksa dua kali, sebelum dan sesudah

suplementasi. Sebelum diambil darahnya subyek dianjurkan berpuasa minimal 10 jam. Pemeriksaan dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Profesor Dokter Margono Soekarjo Purwokerto, menggunakan *vitros system chemistry analyser* 250 dan 350. Analisis konsumsi makanan diolah dengan menggunakan *software nutrisurvey*. Analisis normalitas data dilakukan dengan uji *Saphiro Wilks*. Analisis variabel dengan skala rasio (umur, IMT, kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, trigliserida dan asupan gizi) yang berdistribusi normal dilakukan dengan uji *independent samples t-test* dan uji beda antara kedua kelompok menggunakan uji *paired t-test*. Analisis variabel berdistribusi tidak normal dilakukan dengan uji *Mann Whitney* dan uji *Wilcoxon*. Analisis data nominal (jenis kelamin) menggunakan uji *Chi Square*.

Pelaksanaan penelitian dilakukan setelah mendapat pertimbangan dan persetujuan *ethical clearance* dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro No. 36/EC/FK/RSBK/2009. Sebelum dilakukan pemeriksaan darah, terlebih dahulu meminta persetujuan subyek. Semua informasi dan data dalam penelitian ini hanya dipakai untuk keperluan ilmiah dan kode serta identitas subyek penelitian dijamin kerahasiaannya.

HASIL

Gambaran umum

Penelitian dilakukan pada bulan Mei 2009 sampai dengan bulan Juni 2009. Dari 54 orang penderita dislipidemia dengan faktor risiko minimal yang terpilih sebagai subyek penelitian, 42 subyek menyelesaikan kegiatan penelitian yaitu 22 subyek dari kelompok perlakuan dan 20 subyek dari kelompok kontrol. Terdapat 12 subyek yang keluar dari penelitian yang terdiri dari 5 subyek dari kelompok perlakuan dan 7 subyek dari kelompok kontrol. Karakteristik subyek (umur, indeks masa tubuh, asupan lemak, asupan serat, asupan kolesterol, asupan PUFA, asupan vitamin C, asupan karbohidrat, asupan energi dan jenis kelamin) pada kelompok perlakuan dan kontrol dapat dilihat pada Tabel 1 dan Tabel 2.

Tabel 1 menunjukkan tidak ada perbedaan karakteristik subyek (umur, indeks masa tubuh, asupan lemak, asupan serat, asupan kolesterol, asupan PUFA, asupan vitamin C, asupan karbohidrat dan asupan energi) antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

Subyek yang dinyatakan *drop out* dari penelitian adalah subyek yang berhenti mengkonsumsi suplemen atau placebo (kepatuhan konsumsi <80%).

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

| Variabel | Kelompok | | | | | | | | Nilai p |
|------------------------|------------------|-------|--------|--------|----------------|-------|--------|--------|--------------------|
| | Perlakuan (n=22) | | | | Kontrol (n=20) | | | | |
| | Rerata | SB | Min | Max | Rerata | SB | Min | Max | |
| Umur | 42,7 | 6,7 | 32,0 | 50,0 | 44,3 | 5,4 | 34,0 | 50,0 | 0,666 ^a |
| IMT | 25,1 | 3,8 | 17,9 | 31,6 | 26,0 | 4,0 | 20,6 | 34,3 | 0,462 ^b |
| Asupan lemak (%Kkal) | 24,9 | 3,38 | 18,5 | 30,5 | 25,3 | 2,8 | 21,5 | 31,5 | 0,677 ^b |
| Asupan serat (gr) | 14,1 | 2,25 | 9,4 | 18,2 | 13,3 | 2,3 | 9,5 | 17,2 | 0,303 ^b |
| Asupan kolesterol (mg) | 311,5 | 120,6 | 115,5 | 516,9 | 276,0 | 97,7 | 154,8 | 537,2 | 0,299 ^b |
| Asupan PUFA (gr) | 23,6 | 5,0 | 15,6 | 37,2 | 21,5 | 3,4 | 15,0 | 26,6 | 0,122 ^b |
| Asupan vitamin C (mg) | 73,9 | 25,6 | 34,9 | 127,8 | 66,0 | 22,4 | 35,5 | 111,7 | 0,290 ^b |
| Asupan KH (gr) | 367,7 | 37,8 | 312,8 | 434,8 | 365,0 | 24,6 | 335,0 | 421,0 | 0,785 ^b |
| Asupan energi (Kkal) | 2361,1 | 221,1 | 2090,4 | 2831,4 | 2309,4 | 125,1 | 2113,9 | 2574,6 | 0,352 ^b |

^a: *Mann Whitney*

^b: *Independent Samples t-test*

Tabel 2. Subyek penelitian

| Kelompok | Perlakuan (n) | Kontrol (n) | Nilai p |
|-----------------|---------------|-------------|--------------------|
| Jenis kelamin | | | |
| Laki-laki | 7 (31,8%) | 10 (50%) | 0,231 ^c |
| Perempuan | 15 (68,2%) | 10 (50%) | |
| <i>Drop out</i> | | | |
| Laki-laki | 3 (60%) | 3 (42,6%) | 0,558 ^c |
| Perempuan | 2 (40%) | 4 (57,4%) | |

^c: *Chi square*

Karakteristik subyek (umur, indeks masa tubuh, kadar kolesterol total, kadar kolesterol LDL, kadar kolesterol HDL, kadar trigliserida dan jenis kelamin) yang *drop out* dari penelitian pada kelompok perlakuan dan kontrol dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3 menunjukkan tidak ada perbedaan karakteristik subyek (umur, indeks masa tubuh, kadar kolesterol total, kadar kolesterol LDL dan kadar trigliserida) yang keluar dari penelitian antara kelompok perlakuan dan kontrol. Ada perbedaan kadar kolesterol HDL ($p=0,011$) subyek yang keluar dari penelitian antara kelompok perlakuan dan kontrol. Subyek yang *drop out* dari penelitian berhenti mengkonsumsi suplemen atau placebo karena beberapa alasan seperti mual, perut perih, diare, lupa, pegel-pegel di tengkuk, tangan dan kaki.

Profil lipid subyek sebelum penelitian

National cholesterol educational program adult III (NCEP III) tahun 2001 menganjurkan kadar profil lipid yang optimal adalah kadar kolesterol total <200 mg/dl, kadar kolesterol LDL <100 mg/dl, kadar kolesterol HDL ≥ 160 mg/dl dan kadar trigliserida <150 mg/dl.² Profil lipid subyek sebelum penelitian pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4 menunjukkan tidak ada perbedaan profil lipid

subyek (kadar kolesterol total, kadar kolesterol LDL, kadar kolesterol HDL dan kadar trigliserida) sebelum penelitian antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

Profil lipid subyek sesudah penelitian

Profil lipid subyek sesudah 30 hari suplementasi vitamin E 400 IU sekali sehari selama 30 hari pada kelompok perlakuan dan pemberian placebo pada kelompok kontrol dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5 menunjukkan ada perbedaan kadar kolesterol total ($p=0,004$) dan kadar kolesterol LDL ($p=0,002$) subyek sesudah penelitian antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Tidak ada perbedaan kadar kolesterol HDL ($p=0,332$) dan kadar trigliserida ($p=0,940$) subyek sesudah penelitian antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

Perbandingan profil lipid subyek antara sebelum dan sesudah penelitian pada kelompok perlakuan

Pemberian suplementasi vitamin E 400 IU sekali sehari selama 30 hari, memberikan efek positif terhadap profil lipid subyek pada kelompok perlakuan sesudah penelitian. Perbandingan profil lipid subyek antara sebelum dan sesudah penelitian pada kelompok perlakuan dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 3. Karakteristik subyek yang *drop out* penelitian

| Variabel | Kelompok | | | | | | | | Nilai p |
|-----------------|-----------------|------|-------|-------|---------------|------|-------|-------|--------------------|
| | Perlakuan (n=5) | | | | Kontrol (n=7) | | | | |
| | Rerata | SB | Min | Max | Rerata | SB | Min | Max | |
| Umur | 46,0 | 1,6 | 44,0 | 48,0 | 45,6 | 4,8 | 35,0 | 49,0 | 0,530 ^a |
| IMT | 21,4 | 3,6 | 16,8 | 25,4 | 21,6 | 2,0 | 18,7 | 24,8 | 0,898 ^b |
| Kol Tot (mg/dl) | 218,8 | 11,3 | 203,0 | 229,0 | 224,3 | 12,7 | 209,0 | 239,0 | 0,451 ^b |
| Kol LDL (mg/dl) | 130,5 | 17,4 | 106,8 | 149,0 | 139,1 | 11,6 | 122,5 | 156,7 | 0,373 ^b |
| Kol HDL (mg/dl) | 36,8 | 3,9 | 32,6 | 42,0 | 49,1 | 8,9 | 41,3 | 65,3 | 0,011 ^b |
| TG (mg/dl) | 257,2 | 95,9 | 124,0 | 375,0 | 181,0 | 58,1 | 147,0 | 312,0 | 0,202 ^a |

^a: Mann Whimney

^b: Independent samples t-test

Tabel 4. Profil lipid subyek sebelum penelitian pada kelompok perlakuan dan kontrol

| Profil lipid | Kelompok | | | | | | | | Nilai p |
|-----------------|------------------|-------|-------|-------|----------------|-------|-------|-------|--------------------|
| | Perlakuan (n=22) | | | | Kontrol (n=20) | | | | |
| | Rerata | SB | Min | Max | Rerata | SB | Min | Max | |
| Kol Tot (mg/dl) | 222,4 | 12,3 | 204,0 | 239,0 | 221,8 | 12,7 | 203,0 | 239,0 | 0,910 ^a |
| Kol LDL (mg/dl) | 139,0 | 15,4 | 113,3 | 159,0 | 135,4 | 15,7 | 103,9 | 159,0 | 0,457 ^b |
| Kol HDL (mg/dl) | 45,3 | 14,4 | 24,6 | 84,1 | 46,3 | 13,5 | 22,5 | 82,0 | 0,809 ^b |
| TG (mg/dl) | 193,8 | 107,1 | 63,0 | 381,0 | 176,4 | 102,7 | 35,0 | 420,0 | 0,687 ^a |

^a: Mann Whimney

^b: Independent samples t-test

Tabel 5. Profil lipid subyek sesudah penelitian pada kelompok perlakuan dan kontrol

| Profil lipid | Kelompok | | | | Nilai p |
|-----------------|------------------|------|----------------|-------|--------------------|
| | Perlakuan (n=22) | | Kontrol (n=20) | | |
| | Rerata | SB | Rerata | SB | |
| Kol Tot (mg/dl) | 214,1 | 20,0 | 244,9 | 40,0 | 0,004 ^b |
| Kol LDL (mg/dl) | 129,7 | 22,1 | 159,8 | 34,0 | 0,002 ^a |
| Kol HDL (mg/dl) | 52,2 | 14,9 | 48,9 | 16,5 | 0,332 ^a |
| TG (mg/dl) | 191,6 | 84,2 | 197,3 | 106,8 | 0,940 ^a |

^a: Mann Whitney ^b: Independent samples t-test

Tabel 6. Perbandingan profil lipid subyek antara sebelum dan sesudah penelitian pada kelompok perlakuan

| Profil lipid | Waktu penelitian | | | | Nilai p |
|-----------------|------------------|-------|----------------|------|--------------------|
| | Sebelum (n=22) | | Sesudah (n=22) | | |
| | Rerata | SB | Rerata | SB | |
| Kol Tot (mg/dl) | 222,4 | 12,3 | 214,1 | 20,0 | 0,017 ^d |
| Kol LDL (mg/dl) | 139,0 | 15,4 | 129,7 | 22,1 | 0,013 ^d |
| Kol HDL (mg/dl) | 45,3 | 14,4 | 52,2 | 14,9 | 0,002 ^e |
| TG (mg/dl) | 193,8 | 107,1 | 191,6 | 84,2 | 0,910 ^d |

^d: Wilcoxon ^c: Paired t-test

Tabel 7. Perbandingan profil lipid subyek antara sebelum dan sesudah penelitian pada kelompok kontrol

| Profil lipid | Waktu penelitian | | | | Nilai p |
|-----------------|------------------|-------|----------------|-------|--------------------|
| | Sebelum (n=20) | | Sesudah (n=20) | | |
| | Rerata | SB | Rerata | SB | |
| Kol Tot (mg/dl) | 221,8 | 12,7 | 244,9 | 40,0 | 0,014 ^d |
| Kol LDL (mg/dl) | 135,4 | 15,7 | 159,8 | 34,0 | 0,000 ^e |
| Kol HDL mg/dl) | 46,3 | 13,5 | 48,9 | 16,5 | 0,526 ^d |
| TG (mg/dl) | 176,4 | 102,7 | 197,3 | 106,8 | 0,823 ^d |

^d: Wilcoxon ^e: Paired t-test

Tabel 6 menunjukkan ada perbedaan kadar kolesterol total ($p=0,017$), kadar kolesterol LDL ($p=0,013$) dan kadar kolesterol HDL ($p=0,002$) subyek antara sebelum dan sesudah penelitian pada kelompok perlakuan. Namun demikian tidak ada perbedaan kadar trigliserida ($p=0,910$) subyek antara sebelum dan sesudah penelitian pada kelompok perlakuan. Kadar kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida menurun dan kolesterol HDL meningkat sesudah suplementasi.

Perbandingan profil lipid subyek antara sebelum dan sesudah penelitian pada kelompok kontrol

Perbandingan profil lipid subyek antara sebelum dan sesudah penelitian pada kelompok kontrol dapat dilihat pada Tabel 7.

Tabel 7 menunjukkan ada perbedaan kadar kolesterol total ($p=0,014$) dan kadar kolesterol LDL ($p=0,000$) subyek antara sebelum dan sesudah penelitian pada kelompok kontrol. Namun demikian tidak ada perbedaan kadar kolesterol HDL ($p=0,526$) dan kadar

trigliserida ($p=0,823$) subyek antara sebelum dan sesudah penelitian pada kelompok kontrol. Kadar kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL dan trigliserida meningkat sesudah suplementasi.

Perubahan profil lipid subyek antara sebelum dan sesudah penelitian pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol

Perubahan profil lipid subyek antara sebelum dan sesudah penelitian pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol dapat dilihat pada Tabel 8.

Tabel 8 menunjukkan ada perbedaan perubahan kadar kolesterol total ($p=0,001$) dan perubahan kadar kolesterol LDL ($p=0,000$) subyek antara sebelum dan sesudah penelitian pada kelompok perlakuan dan kontrol. Namun demikian tidak ada perbedaan perubahan kadar kolesterol HDL ($p=0,197$) dan perubahan kadar trigliserida ($p=0,438$) subyek antara sebelum dan sesudah penelitian pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

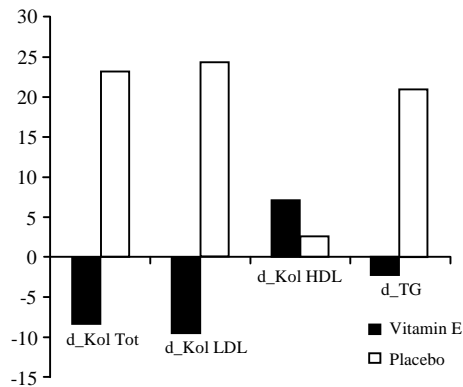
Tabel 8. Perubahan profil lipid subyek antara sebelum dan sesudah penelitian pada kelompok perlakuan dan kontrol

| Profil lipid | Kelompok | | | | | | | | Nilai p |
|-------------------|------------------|------|--------|------|----------------|-------|--------|-------|--------------------|
| | Perlakuan (n=22) | | | | Kontrol (n=20) | | | | |
| | Rerata | SB | Min | Max | Rerata | SB | Min | Max | |
| d_Kol Tot (mg/dl) | -8,3 | 15,6 | -49,0 | 25 | 23,1 | 36,1 | -40,0 | 101,0 | 0,001 ^b |
| d_Kol LDL (mg/dl) | -9,4 | 20,1 | -59,1 | 42,9 | 24,3 | 25,6 | -13,1 | 79,8 | 0,000 ^b |
| d_Kol HDL (mg/dl) | 7,0 | 9,5 | -12,5 | 20,9 | 2,6 | 11,9 | -20,8 | 22,8 | 0,197 ^b |
| d_TG (mg/dl) | -2,2 | 59,2 | -138,0 | 87,0 | 20,9 | 118,3 | -138,0 | 342,0 | 0,438 ^b |

^b: Independent samples t-test

Perbandingan perubahan profil lipid subyek antara sebelum dan sesudah penelitian pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol

Perbandingan perubahan profil lipid subyek antara sebelum dan sesudah penelitian pada kelompok perlakuan dan kontrol dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Perbandingan perubahan profil lipid subyek antara sebelum dan sesudah penelitian antara kelompok perlakuan dan kontrol

Gambar 1 menunjukkan bahwa sesudah penelitian kadar kolesterol total, kolesterol LDL dan trigliserida menurun pada kelompok perlakuan namun kadar kolesterol total, kolesterol LDL dan trigliserida meningkat pada kelompok kontrol. Kadar kolesterol HDL pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol meningkat sesudah penelitian namun peningkatan kadar kolesterol HDL sesudah penelitian pada kelompok perlakuan lebih besar dibandingkan pada kelompok kontrol.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini tidak ada perbedaan signifikan umur, indeks masa tubuh, jenis kelamin, asupan serat, asupan kolesterol, asupan PUFA, asupan vitamin C, asupan karbohidrat dan asupan energi subyek antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol sehingga perubahan profil lipid subyek antara sebelum dan sesudah penelitian pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol disebabkan efek suplementasi.

Umur subyek (43,5 tahun) termasuk risiko terjadi bercak perlemakan karena bercak perlemakan meningkat kekerapannya pada usia 30 tahun ke atas.⁸ Semakin tua seseorang, maka kemampuan tubuh mengatur absorpsi, sintesis dan ekskresi lemak mulai berkurang. Kadar kolesterol dapat mengalami peningkatan seiring dengan pertambahan umur. Beberapa ahli berpendapat bahwa semakin tua seseorang semakin berkurang kemampuan atau aktivitas reseptor LDLnya, yang menyebabkan LDL darah meningkat.⁸

Kelebihan berat badan secara signifikan berhubungan erat dengan tingginya kadar kolesterol serum. Profil lipid subyek sesudah penelitian pada kedua kelompok belum mencapai kadar yang diinginkan (normal), salah satu faktor penyebabnya adalah subyek termasuk kategori gemuk (IMT=25,5). Penelitian Glueck dkk dalam Susilowati (1991) menemukan bukti bahwa berat badan berlebih dan obesitas berhubungan dengan tingginya kadar trigliserida dan rendahnya kadar kolesterol HDL pada laki-laki dan wanita. Pada penderita obesitas terjadi penumpukan lemak intraperitoneal yaitu lemak yang disimpan pada daerah omentum dan mesenterika yang dipercaya merupakan indikator sangat kuat terjadinya penyakit jantung koroner dan komplikasi metabolik lainnya.⁹ Peningkatan jaringan adiposa yang berarti pula peningkatan berat badan, akan diikuti penurunan HDL yang selanjutnya risiko mendapatkan penyakit kardiovaskuler akan meningkat.¹⁰ Hal ini sejalan dengan penelitian Ko GTC dkk di Hongkong dalam Hariadi (2005) yang melaporkan bahwa kenaikan indeks massa tubuh (IMT) baik pria maupun wanita diikuti dengan meningkatnya diabetes mellitus, hipertensi dan dislipidemia yang disertai dengan peningkatan kejadian penyakit kardiovaskuler. Namun penelitian Hariadi melaporkan tidak terdapat hubungan antara obesitas dengan dislipidemia terhadap kejadian penyakit jantung koroner.¹¹

Semakin banyak seseorang mengonsumsi makanan tinggi lemak, maka timbunan kadar lemak terutama trigliserida di dalam tubuh akan meningkat. Hal ini akan meningkatkan VLDL dan IDL.¹² Lemak mempunyai pengaruh besar sekali terhadap kolesterol darah. Asupan

lemak (dilihat dari persentase total kalori) secara positif berhubungan dengan kadar serum kolesterol.⁸ Setiap penurunan 1% kalori asam lemak jenuh pada diet akan menurunkan kolesterol darah hampir 3 mg/dl.⁸ Asupan lemak total pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol masih sesuai anjuran yaitu asupan lemak kelompok perlakuan 24,9% dari total energi dan asupan lemak kelompok kontrol 25,3% dari total energi. Penelitian Sudijanto mengenai penderita dislipidemia pada lanjut usia di kota Padang (2002) melaporkan asupan lemak 30% dari total energi.¹³ Penelitian Delmi, Sri Rahayuningsih dan Purwastyastuti menunjukkan pola asupan lemak hubungannya dengan profil lipid laki-laki etnik Minangkabau adalah asam lemak jenuh 23% (10-40%), asam lemak tak jenuh tunggal 7,9% (11-16,8%), dan asam lemak tak jenuh jamak 4,9% (0,9-21,7%). Persentase asupan jenis asam lemak ini tidak sesuai dengan anjuran yang diberikan oleh NCEP. Asupan kolesterol mempunyai rentang yang besar (11,4-925,5 mg) dengan median 121 mg.⁹ Hal ini menunjukkan asupan lemak penderita dislipidemia di kota Purwokerto lebih baik dari asupan lemak penderita dislipidemia di kota Padang. Asupan lemak yang dianjurkan WHO sebanyak 15-30% dari kebutuhan energi total dianggap baik untuk kesehatan.⁸

Produk akhir metabolisme kolesterol adalah asam empedu, yang bermanfaat untuk menghancurkan lemak sehingga mudah diserap. Jika makanan kita banyak mengandung serat, asam empedu akan diikat kemudian dikeluarkan bersama serat dalam bentuk feses. Serat mempunyai efek hipokolesterol melalui mekanisme peningkatan viskositas kandungan intestinal sehingga dapat menurunkan reabsorpsi asam empedu dan memperlambat absorpsi makronutrien lainnya, sehingga meningkatkan ekskresi asam empedu dan menurunkan asupan energi secara keseluruhan. Serat juga dilaporkan dapat memperlambat proses pengosongan lambung.⁹ Dianjurkan makan serat sebanyak 30 gram setiap hari, karena serat dalam makanan sangat efektif dalam menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan kadar HDL. Kecukupan serat makanan berkisar antara 19-30 g/kap/hari.¹⁴ Serat terlarut dilaporkan baik untuk penderita hiperkolesterolemia sedang. Meta analisis dari berbagai studi menunjukkan bahwa berbagai macam serat terlarut (2-10 mg/hari) dapat menurunkan kolesterol total dan LDL (2%) tanpa mempengaruhi kolesterol HDL dan trigliserida.⁵ Serat tempe sangat baik untuk menurunkan kolesterol darah. Penelitian Arsiniati (1994) menunjukkan bahwa asupan tempe 120 g/hr secara teratur selama dua minggu dapat menurunkan kadar kolesterol total, kolesterol LDL dan rasio kolesterol total dengan HDL, tempe mempunyai daya hipokolesteremik (mencegah peningkatan kadar kolesterol) dan menghalangi timbulnya arteriosklerosis,

yang berarti mengurangi risiko sakit jantung.¹⁵ Penelitian Soesanto (1997) menunjukkan tempe mempunyai daya hipokolesteremik (mencegah peningkatan kadar kolesterol) dan menghalangi timbulnya arteriosklerosis, yang berarti mengurangi risiko sakit jantung.¹⁶

Diit kolesterol dapat berpengaruh terhadap serum kolesterol. Setiap 100 mg kolesterol dalam diit dapat meningkatkan serum kolesterol kira-kira 10 mg/dl per 1000 Kkal.¹⁷ Peningkatan kolesterol dalam diet menyebabkan kenaikan konsentrasi kolesterol plasma.¹⁸ Asupan kolesterol pada kelompok perlakuan sedikit melebihi dari yang dianjurkan yaitu 311,5 mg sedangkan asupan kolesterol pada kelompok kontrol 276 mg, sesuai dengan kecukupan kolesterol yang dianjurkan (kurang dari 300 mg).

Asam lemak tidak jenuh majemuk (PUFA) umumnya menurunkan kolesterol darah. PUFA khususnya asam linoleat, cenderung menurunkan kolesterol total dan kolesterol LDL, tetapi efek ini hanya setengah dari efek peningkatan kolesterol oleh asam lemak jenuh. PUFA yang tinggi dalam diet dapat meningkatkan kadar HDL karena PUFA dapat mengurangi kecepatan oksidasi terhadap HDL. Setiap 1% kenaikan kalori dari PUFA dalam diet menghasilkan pengurangan kolesterol darah $\pm 1,5$ mg/dl.⁸ Kajian terdahulu menunjukkan efek penurunan kolesterol akibat PUFA. Studi lain menunjukkan bahwa diet tinggi PUFA dapat menurunkan serum kolesterol sebesar 17,6-20,0%. Dibandingkan dengan MUFA, penurunan kolesterol total dan kolesterol LDL sedikit lebih tinggi pada diet PUFA.⁵ Asupan PUFA pada kelompok perlakuan (23,6 gr) dan kelompok kontrol (21,5 gr) sudah mencukupi dari yang dianjurkan (10 gr) sehingga pada penelitian ini ada perbedaan signifikan perubahan kadar kolesterol total dan kolesterol LDL antara kedua kelompok serta kadar kolesterol HDL kedua kelompok meningkat sesudah penelitian.

Vitamin C memiliki kemampuan dalam mencegah HDL dari pengaruh oksidasi fisiologis. Vitamin C berperan penting dalam metabolisme kolesterol. Vitamin C dapat mencegah oksidasi kolesterol LDL, dampak buruk stres oksidasi dan memperbaiki gangguan fungsi endotel.⁵ Vitamin C berfungsi mengubah kolesterol menjadi asam empedu dan garam empedu di dalam hati, kemudian diekskresikan ke dalam usus dan dibuang dalam bentuk feses sehingga dapat menurunkan kolesterol darah. Vitamin C menyelamatkan vitamin E dalam membran dengan mengurangi tokoperoxil radikal kembali menjadi tokoferol aktif dalam membran.¹⁹ Asupan vitamin C pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol kurang dari yang dianjurkan sehingga pada penelitian ini kadar kolesterol HDL pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol meningkat tidak

signifikan. Asupan vitamin C kelompok perlakuan subyek laki-laki 68,3 mg dan perempuan 74,8 mg, sedangkan asupan vitamin C kelompok kontrol subyek laki-laki 65,6 mg dan perempuan 67 mg. Kecukupan vitamin C yang dianjurkan untuk laki-laki usia 30-49 tahun sebanyak 90 mg dan perempuan usia 30-49 tahun sebanyak 75 mg.²⁰ Penelitian Ema dkk, 2006 menyebutkan bahwa suplementasi vitamin C 250 mg dan vitamin E 400 IU selama 30 hari yang diberikan 2 kali sehari dapat menurunkan kolesterol LDL 22,39 mg/dl, menurunkan kolesterol total 27,38 mg/dl dan menurunkan trigliserida 29,97 mg/dl.²¹ Karbohidrat juga ditemukan dalam lipoprotein LDL. Semakin banyak seseorang mengkonsumsi makanan tinggi karbohidrat terutama sukrosa dan fruktosa akan meningkatkan laju lipogenesis dan esterifikasi asam lemak sehingga meningkatkan sintesis triasilgliserol dan sekresi VLDL.¹² Asupan karbohidrat yang tinggi akan meningkatkan kadar trigliserida. Diet tinggi karbohidrat rendah lemak mempunyai efek menurunkan kolesterol LDL tanpa penurunan berat badan, HDL dan peningkatan trigliserida.⁵ Asupan karbohidrat pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol melebihi dari yang dianjurkan (300 gr) yaitu asupan karbohidrat kelompok perlakuan 367,7 gr dan asupan karbohidrat kelompok kontrol 365 gr yang menyebabkan kadar trigliserida kelompok perlakuan menurun tidak signifikan dan kadar trigliserida kelompok kontrol meningkat.

Semakin banyak seseorang mengkonsumsi makanan tinggi kalori, maka timbunan kadar lemak terutama trigliserida di dalam tubuh akan meningkat. Hal ini akan meningkatkan VLDL dan IDL darah. Asupan energi kelompok perlakuan dan kelompok kontrol melebihi dari yang dianjurkan (2000 kkal) yaitu asupan energi kelompok perlakuan 2361 Kkal dan asupan energi kelompok kontrol 2309,4 Kkal sehingga kadar trigliserida kelompok perlakuan menurun tidak signifikan dan kadar trigliserida kelompok kontrol meningkat.

Pada kelompok perlakuan suplementasi vitamin E 400 IU sekali sehari selama 30 hari dapat memperbaiki profil lipid meskipun belum mencapai kadar normal. Namun demikian, terdapat 5 orang kadar kolesterol total sesudah penelitian mencapai normal (<200 mg/dl), 1 orang kadar kolesterol LDL mencapai normal (<100 mg/dl), 6 orang kadar kolesterol HDL mencapai normal (>60 mg/dl) dan 7 orang kadar trigliserida mencapai normal (<150 mg/dl). Pada penelitian ini, suplementasi vitamin E 400 IU sekali sehari selama 30 hari dapat menurunkan kadar kolesterol total 3,7% (dengan obat 15-40%) dan penelitian Ema dkk (2006) dapat menurunkan kadar kolesterol total 11,6%.²¹

Kadar kolesterol LDL menurun 6,9% (dengan obat 18-55%) dan penelitian Ema dkk melaporkan dapat me-

nurunkan kadar kolesterol LDL menurun 14,6%. Hasil studi yang dilakukan di *Medical Center, Universitas Texas Southwestern* di Dallas dalam Purwastyastuti melaporkan bahwa konsumsi 800 IU vitamin E sekali setiap hari selama 3 bulan akan memangkas LDL yang teroksidasi sebesar 40%.²²

Kadar trigliserida menurun 1,14% (dengan obat 7-30%) dan penelitian Ema dkk melaporkan kadar trigliserida menurun 13,4%. Pada penelitian ini asupan karbohidrat subyek melebihi dari anjuran (366,35 gr). Semakin banyak seseorang mengkonsumsi makanan tinggi karbohidrat terutama sukrosa dan fruktosa akan meningkatkan laju lipogenesis dan esterifikasi asam lemak sehingga meningkatkan sintesis triasilgliserol dan sekresi VLDL. Asupan karbohidrat yang tinggi akan meningkatkan kadar trigliserida.¹²

Kadar kolesterol HDL meningkat 15,2% (dengan obat 5-15%) dan penelitian Ema dkk melaporkan kadar kolesterol HDL menurun 0,75%. Pada penelitian ini asupan serat (13,7 gr) dan PUFA (22,55 gr), serat dalam makanan sangat efektif dalam meningkatkan kadar HDL sedangkan PUFA yang tinggi dalam diet dapat meningkatkan kadar HDL. PUFA dapat mengurangi kecepatan oksidasi terhadap HDL.

Vitamin E menggunakan misel yang dibentuk oleh asam lemak dan garam empedu sebagai karier dalam proses penyerapan. Setelah diserap vitamin E kemudian ditranspor lebih lanjut dalam kilomikron melalui jalur *ductus thoracicus* pada mamalia.²¹ Di dalam darah vitamin E ditranspor oleh apoprotein. Vitamin E menekan *stress oxidative* penyebab oksidasi asam lemak (kolesterol LDL, kolesterol HDL dan trigliserida) dengan meningkatkan apoE. HDL yang mengandung ApoE akan mengambil kolesterol bebas dari sel makrofag, kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim *lecithin cholesterol acyl-transferase* (LCAT). Selanjutnya sebagian kolesterol ester yang dibawa HDL akan mengalami dua jalur, yang pertama akan ke hati dan ditangkap oleh scavenger reseptor klas B tipe 1 dikenal dengan SR-B1. Jalur kedua adalah kolesterol dalam HDL akan dipertukarkan dengan trigliserida dari VLDL dan IDL dengan bantuan *cholesterol ester transfer protein* (CEPT).²⁴

Vitamin E berada dalam lapisan fosfolipid membran sel dan memegang peranan biologik utama melindungi membran sel dan asam lemak dari oksidasi radikal bebas.²⁵ Vitamin E sebagai antioksidan yang larut dalam lemak mudah memberikan ion hidrogen dari gugus hidroksil (OH) pada struktur cincin ke radikal bebas peroksidasi lemak. Reaksi langsung vitamin E dengan radikal bebas peroksidasi lemak membentuk tokoferil kuinon yang stabil dan teroksidasi sempurna sehingga menghentikan rangkaian radikal bebas peroksidasi

lemak.¹² Akibatnya rangkaian peroksidasi lemak terhambat atau terputus sehingga sel lemak tidak cedera dan mudah dikenali reseptor untuk ditangkap dan dimasukkan ke dalam selular maupun subelular yang selanjutnya akan dimetabolisme hampir di semua sel tubuh terutama di sel hati dan usus secara endositosis dan dicerna dalam lisosom. Metabolisme dapat melalui jalur metabolisme endogen, metabolisme eksogen atau *reverse cholesterol transport*. Vitamin E mempunyai kemampuan menetralkan *intermediat peroxidase* (radikal bebas) dan mencegah kerusakan molekul-molekul vital dengan cara mengubah radikal menjadi *hydroperoxide*. Reaksi ini sangat penting untuk mencegah terjadinya lipid peroksidasi yang dapat merusak sel dan membran.²⁶

Profil lipid subyek sesudah penelitian pada kelompok kontrol tampak meningkat yaitu kadar kolesterol total meningkat 10,4%, kadar kolesterol LDL meningkat 18,02%, kadar kolesterol HDL meningkat 5,6% dan kadar trigliserida meningkat 11,8%. Namun demikian, terdapat 3 orang kadar kolesterol total sesudah penelitian mencapai normal (<200 mg/dl), 1 orang kadar kolesterol LDL mencapai normal (<100 mg/dl), 5 orang kadar kolesterol HDL mencapai normal (>60 mg/dl) dan 8 orang kadar trigliserida mencapai normal (<150 mg/dl). Profil lipid subyek sesudah penelitian pada kelompok kontrol yang dapat mencapai kadar normal karena subyek penelitian mematuhi *nutritional education* yang diberikan.

SIMPULAN

Pada kelompok perlakuan kolesterol total dan kolesterol LDL menurun sesudah suplementasi vitamin E namun pada kelompok kontrol kolesterol total dan kolesterol LDL meningkat sesudah pemberian placebo. Suplementasi vitamin E 400 IU sekali sehari selama 30 hari dapat menurunkan kadar kolesterol total dan kolesterol LDL penderita dislipidemia dengan faktor risiko minimal namun tidak dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL.

DAFTAR PUSTAKA

1. Diana Lyrwati. Dislipidemia-terapi obat. Jakarta. 2008.
2. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). Petunjuk praktis penatalaksanaan dislipidemia. 2008. 1-30.
3. Bahri Anwar T. Dislipidemia sebagai faktor risiko penyakit jantung koroner. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. 2008.
4. Lukman Hakim. Profil lipid pada pilot penerbangan sipil PT. X serta faktor perilaku yang berhubungan. Perpustakaan Universitas Indonesia. Tesis S2. Jakarta. 2001.
5. Endang Purwaningsih dan Sugiri. Gizi dan kesehatan jantung. Harapan baru pencegahan dan pengelolaan penyakit jantung iskemik. Badan Penerbit Universitas Diponegoro Semarang. 2008.
6. Marks DB, et al. Alih Bahasa Brahm U Pendit. Biokimia kedokteran dasar. Sebuah pendekatan klinis, EGC. Jakarta. 2000.321-336,481-545.
7. Rainwater DL, et al. Vitamin E dietary supplementation significantly affects multiple risk factors for cardiovascular disease in baboons. American Journal of Clinical Nutrition, 2007;86,2007:597-603.
8. Soeharto I. Serangan jantung dan stroke hubungannya dengan lemak dan kolesterol. (Edisi kedua). Jakarta. Gramedia Pustaka Utama. 2004.
9. Delmi Sulastrri, Sri Rahayuningsih, Purwastyastuti. Pola asupan lemak, serat, dan antioksidan, serta hubungannya dengan profil lipid pada laki-laki etnik Minangkabau. Majalah Kedokteran Indonesia, 2005. Volume: 55, Nomor: 2.
10. Susilowati Herman. Pengaruh gizi terhadap penyakit kardiovaskular. Pusat Penelitian dan Pengembangan Gizi Departemen Kesehatan RI, Bogor. Cermin Dunia Kedokteran. 1991. No. 73,11.
11. Hariadi, Arsad Rahim Ali. Hubungan obesitas dengan beberapa faktor risiko penyakit jantung koroner di Laboratorium Klinik Prodia Makasar. 2005.
12. Murray RK, et al. Biokimia harper. Jakarta. 2003. EGC. Edisi 25:120-148,613-622.
13. Sudijanto Kamso, Purwastyastuti, Ratna Juwita. Dislipidemia pada lanjut usia di kota Padang. Makara Kesehatan. 2002. Vol 6, No. 2, 28-31.
14. Hardinsyah dan Victor Tambunan. Angka kecukupan energi, protein, lemak dan serat makanan. Widyakarya Nasional Pangan dan Gizi VIII. "Ketahanan Pangan dan Gizi di Era Otonomi Daerah dan Globalisasi". Jakarta. 2004.
15. Arsiniati M Brata-Arbai, Askandar Tjokroprawiro. The effect of tempeh (*soybean cake*) and tempeh formula on lipid profile of hyperlipidaemic patients. 1994.
16. Soesanto Mangkuwidiojo. Pengamatan daya hipokolesteremik pada tempe. 1997.
17. Kreisberg RA, Oberman A. Medical management of hiperlipidemia/dyslipidemia. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2003.88,2445-2461.
18. Schaefer EJ. Lipoprotein, nutrition and heart disease. American Journal of Clinical Nutrition. 2002.75,191-212.
19. Shils M, et al. Modern nutrition in health and disease. Eighth edition. Philadelphia: A Waverly Company. Volume 1 dan 2. 1994.
20. Budi Setiawan dan Sri Rahayuningsih. Angka kecukupan vitamin larut air. Widyakarya Nasional Pangan dan Gizi VIII. "Ketahanan Pangan dan Gizi di Era Otonomi Daerah dan Globalisasi". Jakarta. 2004.
21. Ema Arum Rukmasari, dkk. Pengaruh suplementasi vitamin C dan vitamin E terhadap profil lipid pada pasien penyakit jantung koroner di Poliklinik Kardiologi Rumah Sakit Umum Dokter Slamet Garut. 2006.

22. Purwastyastuti. Relation of lipid peroxides to food habit, selected coronary heart disease risk factors and vitamin E supplementation in the elderly. Jakarta: Post Graduate Program University of Indonesia. 2000.
23. Achmad Djaeni Sediaoetama. Ilmu gizi untuk mahasiswa dan profesi. 2004. Jilid I. 123-126.
24. Aru W Sudoyo dkk. Buku ajar ilmu penyakit dalam Jilid III Edisi IV. Pusat Penerbit Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI. 2006. 1948-1953.
25. Almtsier S. Prinsip dasar ilmu gizi. Jakarta. Gramedia Pustaka Utama. 2003. Jakarta. 2003.35:42.
26. Husaini MA. Gizi, proses penuaan dan umur panjang. Pusat penelitian dan pengembangan gizi, Departemen Kesehatan RI, Bogor. 2001.